University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

2026, 14(39), 130-145

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Research Paper

Comparison of the effects of selected resistance training with and without resveratrol supplementation on insulin-like growth factor-1, malondialdehyde, and total antioxidant capacity in mice with breast cancer

Azadeh Taheri[1], Jamshid Banaei Borojeni[2*], Hamid Zahedi[2], saeed keshavarz[2]

Received: May 11, 2026 Revised: Sep 03, 2026 Accepted: Sep 08, 2026

Article info

1. PhD Student in Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran
2. Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran.

***Corresponding Author Address:** Department of Sport Sciences, Na.C., Islamic Azad University, NajafAbad, Iran;

Email: banaii9557@iau.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Breast cancer progression is associated with dysregulated cellular signaling and impaired redox homeostasis. Activation of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis may promote tumor-cell proliferation and survival, whereas excessive production of reactive oxygen species (ROS) can contribute to lipid peroxidation and oxidative damage. Malondialdehyde (MDA) is commonly used as a marker of lipid peroxidation, while total antioxidant capacity (TAC) reflects the overall antioxidant capacity of biological systems. Resistance training (RT) may induce metabolic and antioxidant adaptations that influence oxidative balance and tumor-related processes. Resveratrol (RSV), a naturally occurring polyphenol, has also been reported to exert antioxidant effects and modulate cellular signaling pathways. However, evidence regarding the independent and interactive effects of RT and RSV in experimental breast cancer remains limited. Therefore, this study aimed to investigate the independent and interactive effects of RT and RSV supplementation on IGF-1 gene expression, MDA levels, and TAC in mice with breast cancer.

Materials and Methods: This laboratory study employed a posttest-only controlled design. Fifty female BALB/c mice, aged 8–10 weeks and weighing 20–25 g, were housed under standard laboratory conditions with a temperature of 20–24 °C, relative humidity of 50%–60%, and a 12:12-h light–dark cycle. Following a one-week acclimatization period, breast cancer was induced in the cancer-bearing groups by injecting 5×10^6 4T1 murine breast cancer cells suspended in 100 µL of phosphate-buffered saline into the mammary fat pad. Tumor development was monitored daily, and the interventions

Cite this article:
Taheri A, Banaei Borojeni J, Zahedi H, Keshavarz S. Comparison of the effects of selected resistance training with and without resveratrol supplementation on insulin-like growth factor-1, malondialdehyde, and total antioxidant capacity in mice with breast cancer. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2026;14(39):130-145. https://doi.org/10.22077/jpsbs.2026.11318.2044

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

commenced once tumors became palpable.

The mice were randomly allocated to five groups (n=10 per group): healthy control (HC), cancer control (CC), resistance training (RT), resveratrol supplementation (RSV), and combined resistance training plus resveratrol supplementation (RT+RSV). The Resistance training protocol consisted of climbing a 1.1-m ladder inclined at 80°, with a load attached to the tail. Training was performed three times per week for eight weeks. Each session included four to eight climbs, separated by one-minute recovery intervals. The training load was progressively increased from approximately 50% of maximal carrying capacity (MCC) at the beginning of the intervention to 100% by the end. MCC was reassessed periodically to adjust training intensity.

Resveratrol was administered orally by gavage to the supplemented groups at a dose of 25 mg/kg body weight/day for eight weeks. At the end of the intervention period, the animals were anesthetized with ketamine and xylazine and subsequently euthanized. Tumor tissues were excised, washed with an ice-cold solution, and stored at −80 °C until analysis. Total RNA was extracted, complementary DNA was synthesized, and relative IGF-1 gene expression was quantified by RT-qPCR using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. Tumor-tissue MDA levels and TAC were measured using colorimetric assays. Data were analyzed using SPSS version 27. One-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test and two-way ANOVA were used as appropriate. Statistical significance was set at $p<0.05$ for all analyses, and results were interpreted accordingly.

Findings: Compared with HC, the CC group exhibited higher IGF-1 gene expression and MDA levels, along with lower TAC . The Mean IGF-1 fold-change values were 1.00±0.30 in HC, 1.50±0.15 in CC, 1.30±0.12 in RT, 1.20±0.10 in RSV, and 1.05±0.08 in RT+RSV. Corresponding IGF-1 $\log_2$ fold-change values were 0.30±0.12±0.26 ,0.13±0.38 ,0.14±0.58 ,0.14, and 0.07±0.11, respectively. Thus, IGF1- expression was highest in CC, whereas the combined intervention reduced it to a value close to HC. MDA levels were 2.50±0.40 in HC, 4.60±0.70 in CC, 3.70±0.60 in RT, 3.40±0.80 in RSV, and 2.90±0.50 in RT+RSV. Compared with CC, MDA decreased by 22.2% in RT, 28.9% in RSV, and 40.0% in RT+RSV. TAC values were 1.20±0.08 in HC, 0.80±0.07 in CC, 1.05±0.09 in RT, 1.10±0.10 in RSV, and 1.18±0.09 in RT+RSV. Relative to CC, TAC increased by 31.3% following RT, 37.5% following RSV, and 47.5% following the combined intervention. Overall, both interventions were associated with improvements in the measured oxidative-status indicators, with the greatest numerical improvements observed in the RT+RSV group.

Two-way ANOVA of the four cancer-bearing groups revealed significant main effects of RT and RSV on all variables. For IGF-1, the main effects of RT ($F=34.61$, $p<0.001$) and RSV ($F=70.16$, $p<0.001$) were significant, whereas their interaction was not ($F=2.20$, $p=0.14$). For MDA, the main effects of RT ($F=37.92$, $p<0.001$) and RSV ($F=68.92$, $p<0.001$) were significant, but their interaction was not ($F=3.28$, $p=0.07$). For TAC, the main effects of RT ($F=25.41$, $p<0.001$) and RSV ($F=59.63$, $p<0.001$), as well as their interaction ($F=19.20$, $p<0.001$), were significant (Figure 1).

As shown in Figure 1, the combined intervention brought MDA and TAC values closer to those observed in the healthy control group. The significant interaction for TAC, but not for MDA or IGF-1, suggests a specific potentiating effect of the combined intervention on overall antioxidant defense. Changes in IGF-1 and MDA primarily reflected the independent effects of RT and RSV.

Conclusion: Eight weeks of RT and RSV supplementation independently reduced IGF-1 gene expression and MDA levels while increasing TAC in mice bearing 4T1 breast tumors. The combined RT+RSV intervention produced the most favorable response, with the lowest IGF-1 and MDA levels and the highest TAC among cancer-bearing groups. However, a statistically significant interaction between RT and RSV was detected only for TAC. Therefore, the greater improvement in TAC may indicate a potentiating effect of the combined intervention on antioxidant defense, whereas changes in IGF-1 and MDA mainly reflect the

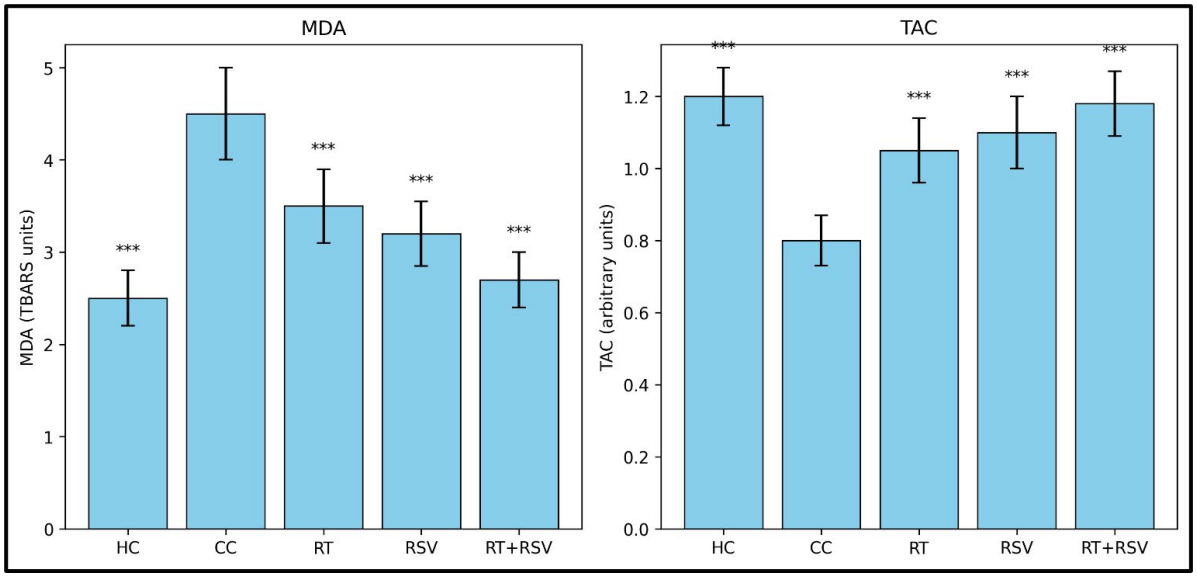


Figure 1. Changes in malondialdehyde and total antioxidant capacity across the five study groups
Data are presented as mean ± SD. HC, healthy control; CC, cancer control; RT, resistance training; RSV, resveratrol supplementation; RT+RSV, resistance training plus resveratrol supplementation; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidant capacity.

independent effects of RT and RSV. These findings provide preclinical evidence that combining RT with RSV supplementation may improve redox balance and modulate biological factors associated with breast cancer progression. Nevertheless, because this study used an animal model and did not assess tumor size, histopathology, or clinical outcomes, the findings should not be generalized to patients. Further mechanistic and controlled clinical studies are warranted.

Keywords: Breast cancer, Resistance training, Resveratrol supplementation, Growth biomarkers, Oxidative status.

Compliance with Ethical Guidelines: All animal procedures were conducted in accordance with accepted ethical principles and institutional guidelines for the care and use of laboratory animals. The study protocol was reviewed and approved by the relevant institutional ethics committee.

Funding: This research received no specific grant or financial support from any public, commercial, or non-profit funding organization and was conducted using the researchers' own resources.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no financial or non-financial conflicts of interest related to this study.

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
۱۴۰۵، دوره ۱۴، شماره ۳۹، ص ۱۴۵-۱۳۰
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

مقاله پژوهشی

مقایسه تأثیر تمرینات مقاومتی منتخب با و بدون مکمل یاری رزوراترول بر عامل شبه انسولین-۱، مالون دی‌آلدئید و ظرفیت اکسیدانی تام در موش‌های مبتلا به سرطان پستان

آزاده طاهری[۱]، جمشید بنایی‌بروجنی[۲*]، حمید زاهدی[۲]، سعید کشاورز[۲]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۲۱ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۶/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۱۷

اطلاعات مقاله

۱. دانشجوی دکتری علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.
۲. استادیار گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

* آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد، گروه علوم ورزشی؛
پست الکترونیک: banaii9557@iau.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: پیشرفت سرطان پستان با فعال‌سازی محور عامل شبه‌انسولین-۱ (IGF-1) و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است که می‌تواند تکثیر تومور را تسریع کند. تمرین مقاومتی (RT) و رزوراترول (RSV) احتمالاً از طریق تعدیل IGF-1 و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی این اختلالات را کاهش می‌دهند. هدف این مطالعه مقایسه تأثیر تمرینات مقاومتی منتخب با و بدون مکمل یاری رزوراترول بر IGF-1، مالون دی آلدئید (MDA) و ظرفیت اکسیدانی تام (TAC) در موش‌های مبتلا به سرطان پستان بود. **روش تحقیق:** این مطالعه از نوع تجربی و با طرح پس‌آزمون همراه با گروه شاهد انجام شد. ۵۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار (با سن ۱±۹ هفته و وزن ۳±۲۲ گرم) به‌صورت تصادفی در پنج گروه شامل: شاهد سالم، شاهد سرطانی، تمرین مقاومتی، مکمل رزوراترول و ترکیبی تمرین مقاومتی همراه‌با مکمل رزوراترول تقسیم شدند. پروتکل تمرین تمرین مقاومتی به‌مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته و هر جلسه ۴۵ تا ۶۰ دقیقه با اضافه‌بار تدریجی از ۵۰ تا ۱۰۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل اجرا شد. در پایان مداخله، بیان ژن IGF-1 با روش RT-qPCR و شاخص‌های MDA و TAC با روش‌های رنگ‌سنجی اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با تحلیل واریانس دوعاملی و سطح معنی‌داری $p<0/05$ تحلیل شدند. **یافته‌ها:** در گروه شاهد سرطانی نسبت به شاهد سالم، بیان IGF-1 و سطح MDA به‌طور معنی‌داری افزایش و TAC به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۱). همچنین تمرین مقاومتی و رزوراترول هر یک به‌طور مستقل موجب کاهش معنی‌دار IGF-1 و MDA و افزایش معنی‌دار TAC شدند (p=۰/۰۰۱). بیش‌ترین بهبود، شامل کمترین مقادیر IGF-1 و MDA و بیشترین مقدار TAC، در گروه ترکیبی مشاهده شد. نتایج تحلیل واریانس دوعاملی نیز نشان داد اثر اصلی تمرین مقاومتی و رزوراترول بر هر سه شاخص معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۱)، درحالی‌که اثر تعاملی آن‌ها تنها برای TAC معنی‌دار گزارش شد (p=۰/۰۰۱). **نتیجه‌گیری:** تمرین مقاومتی همراه با مکمل رزوراترول با کاهش IGF-1 و MDA و افزایش TAC می‌تواند وضعیت اکسیداتیو را بهبود بخشیده و عوامل مرتبط با پیشرفت سرطان پستان را تعدیل کند؛ بنابراین این ترکیب می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد مکمل غیرتهاجمی در کنترل پیشرفت بیماری مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، مکمل رزوراترول، تمرینات مقاومتی، نشانگرهای رشد و وضعیت اکسیداتیو.

مقدمه

اختلال در تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان و تشدید استرس اکسیداتیو، که می‌تواند ناشی از افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن[1] (ROS)، کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی، اختلال در عملکرد میتوکندری و فعال‌شدن مسیرهای التهابی باشد، یکی از سازوکارهای بنیادین در بروز و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های مزمن به شمار می‌رود (۱). به‌گونه‌ای که افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند با آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA مسیرهای التهابی و تکثیر سلولی را فعال کرده و زمینه را برای اختلالات متابولیکی و پاتولوژی‌های وابسته به آن فراهم سازد (۲). در این میان، سرطان‌ها به‌عنوان یکی از مهم‌ترین پیامدهای بی‌ثباتی زیستی، به‌ویژه در شرایطی که دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن دچار تضعیف می‌شود، مستعد پیشرفت سریع‌تر و کاهش پاسخ‌پذیری به درمانی بالاتر هستند (۳). سرطان پستان به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در زنان، علاوه بر رشد و تکثیر کنترل‌نشده سلولی، با اختلالات متابولیکی و افزایش قابل توجه استرس اکسیداتیو همراه است، اختلالاتی که نقش تعیین‌کننده‌ای در پیشرفت تومور، مقاومت به درمان و تضعیف وضعیت فیزیولوژیک میزبان دارند (۴). ازاین‌رو، طی سال‌های اخیر توجه پژوهشگران از مداخلات صرفاً دارویی به سمت راهبردهای غیردارویی و مکمل درمانی معطوف شده است، راهبردهایی که بتوانند ضمن ایمنی بالا، مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و استرس اکسیداتیو را تعدیل کنند (۵). در این چارچوب، فعالیت بدنی به‌عنوان یک محرک فیزیولوژیک قدرتمند و ترکیبات پلی‌فنولی نظیر رزوراترول، به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان گزینه‌هایی امیدبخش در مدیریت زیستی سرطان پستان مطرح شده‌اند (۶، ۷).

در سطح مولکولی، عوامل متعددی در تنظیم رشد، بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی نقش دارند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به فاکتورهای رشد، مسیرهای سیگنال‌دهی داخل سلولی، سیتوکین‌ها و نشانگرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو اشاره کرد. از منظر سازوکاری، عامل رشد شبه‌انسولین-۱[2] (IGF-1) یکی از عناصر کلیدی در تنظیم تعادل میان سیگنال‌های آنابولیک، بقا و تکثیر سلولی است که نقش آن در سرطان پستان ماهیتی دوگانه دارد (۸)، به‌گونه‌ای که از یک‌سو در حفظ عملکرد بافت‌های سالم و پاسخ‌های سازشی به تمرین نقش دارد و از سوی دیگر می‌تواند در شرایط پاتولوژیک در فعال‌سازی مسیرهای رشد توموری مشارکت کند (۹). تمرینات مقاومتی با القای سازگاری‌های هورمونی و سلولی، قادرند بیان IGF-1 و مسیرهای پایین‌دستی آن را به‌شکلی وابسته به شدت و الگوی تمرین تعدیل نمایند و هم‌زمان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل بدن را افزایش دهند (۱۰). علاوه بر مداخلات ورزشی، برخی مکمل‌های زیست‌فعال با منشأ طبیعی نیز به‌دلیل برخورداری از خواص آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کنندگی مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد و بقا، به‌عنوان راهبردهای مکمل در تعدیل ریزمحیط تومور و کاهش استرس اکسیداتیو مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این میان، رزوراترول با خواص آنتی‌اکسیدانی و توانایی تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته به استرس اکسیداتیو، می‌تواند از طریق بهبود شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی و تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، محیط اکسیداتیو تومور را به نفع مهار پیشرفت سرطان تغییر دهد (۱۱). هم‌پوشانی این مسیرها نشان می‌دهد که ترکیب تمرین مقاومتی و مکمل رزوراترول، بالقوه قادر است به‌صورت هم‌افزا، محور IGF-1 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو را در مدل‌های سرطان پستان تحت تأثیر قرار دهد و زمینه منطقی لازم برای بررسی تجربی این تعامل پیچیده را فراهم سازد (۱۲).

مطالعات متعددی در سال‌های اخیر به بررسی نقش تمرینات ورزشی و تعدیل استرس اکسیداتیو در زمینه سرطان پرداخته‌اند که هر یک از زاویه‌ای خاص به سازوکارهای زیستی مرتبط با پیشرفت تومور توجه داشته‌اند. گدس[3] و دیگران (۲۰۲۵) در یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل نشان دادند که فعالیت بدنی می‌تواند تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان را در افراد مبتلا به سرطان بهبود دهد و شاخص‌های استرس اکسیداتیو را به سمت وضعیت مطلوب‌تر تغییر دهد (۱۳)، با این‌حال، در بسیاری از مطالعات واردشده به فراتحلیل، تمرکز اصلی بر تمرینات هوازی بوده و شواهد مرتبط با تمرینات مقاومتی کمتر گزارش شده است. در ادامه، میشو[4] و دیگران (۲۰۲۵) با مرور مداخلات ورزشی در سرطان پستان تأکید کردند

1. reactive oxygen species
2. Insulin-like Growth Factor-1
3. Guedes
4. Michou

که تمرینات ورزشی از طریق مسیرهای متعددی مانند تنظیم التهاب، تقویت ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی و تعدیل پیام‌رسان‌های سلولی می‌توانند بر محیط تومور اثرگذار باشد (۱۴)، با این حال، هنوز مطالعات تجربی کنترل‌شده‌ای که به‌طور هم‌زمان اثر تمرینات مقاومتی و مداخلات مکملی بر نشانگرهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و وضعیت اکسیداتیو را در مدل‌های تجربی سرطان پستان بررسی کرده باشند، محدود است. همچنین، لیو[1] و دیگران (۲۰۲۵) با رویکرد سازوکاری نشان دادند که تمرین، به‌ویژه در کنار ترکیبات پلی‌فنولی، قادر است مسیرهای التهابی و اکسیداتیو دخیل در پیشرفت سرطان را مهار کند و شرایط زیستی نامطلوب تومور را تا حدی تغییر دهد (۱۵).

از سوی دیگر، مجموعه‌ای از تحقیقات بر نقش رزوراترول، یک ترکیب پلی‌فنولی طبیعی موجود در انگور، توت‌ها و برخی گیاهان دارویی، که به‌دلیل برخورداری از خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و تنظیم‌کنندگی مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی شناخته می‌شود، در کنترل استرس اکسیداتیو و پیام‌رسانی‌های مرتبط با رشد سلولی در سرطان متمرکز بوده‌اند.

طالیب[2] و دیگران (۲۰۲۰) در یک مرور جامع گزارش کردند که رزوراترول در مدل‌های بالینی و برخی شواهد بالینی، اثرات ضدسرطانی خود را از طریق مهار مسیرهای تکثیر، کاهش فشار اکسیداتیو و تقویت سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی اعمال می‌کند (۱۶). همچنین، پاندی[3] و دیگران (۲۰۲۳) نشان دادند که رزوراترول می‌تواند در مسیرهای ضدسرطان متعددی نقش تنظیم‌کننده داشته باشد و هم‌زمان با کاهش آسیب‌های اکسیداتیو، در کنترل پیشرفت تومور اثرگذار باشد (۱۷). علاوه بر این، روگیه‌رو[4] و دیگران (۲۰۲۵) با جمع‌بندی شواهد مولکولی و بالینی، بر نقش رزوراترول در تنظیم مسیرهای اکسیداتیو، التهابی و بقا/مرگ سلولی تأکید کردند و آن را یکی از ترکیبات امیدوارکننده برای مداخلات مکمل در بیماری‌های مزمن از جمله سرطان معرفی نمودند (۱۸). در سطح مولکولی دقیق‌تر نیز، ژانگ[5] و دیگران (۲۰۲۵) زوراترول را به‌عنوان یک تنظیم‌گر ردوکس معرفی کرده و گزارش نمودند که این ترکیب می‌تواند از طریق اثرگذاری بر مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته به وضعیت اکسیداسیون، شاخص‌هایی مانند پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند (۱۹). افزون بر این شواهد مروری، مطالعات تجربی نیز این مکانیسم‌ها را تأیید کرده‌اند؛ به‌گونه‌ای که لی و دیگران (۲۰۱۱) نشان دادند رزوراترول با مهار مسیرهای وابسته به عامل رشد اپیدرمال، توان مهاجرت سلول‌های سرطان پستان را کاهش می‌دهد (۱۱)، و کیم و دیگران (۲۰۱۸) گزارش کردند که این ترکیب از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2 موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش آسیب اکسیداتیو می‌شود (۷).

با وجود پیشرفت‌های یادشده، بررسی مطالعات پیشین نشان می‌دهد که شواهد موجود عمدتاً هر یک از این مداخلات را به‌صورت جداگانه بررسی کرده‌اند؛ به‌گونه‌ای که برخی مطالعات بر اثرات تمرینات ورزشی بر وضعیت اکسیداتیو یا مسیرهای التهابی در سرطان تمرکز داشته‌اند و در مقابل، گروهی دیگر به بررسی اثرات ترکیبات پلی‌فنولی نظیر رزوراترول بر فرآیندهای مرتبط با رشد و بقای سلولی پرداخته‌اند. با این حال، مطالعات تجربی محدودی به ارزیابی هم‌زمان این دو مداخله پرداخته‌اند و به‌ویژه شواهد اندکی درباره تأثیر ترکیبی تمرینات مقاومتی و رزوراترول بر محورهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و وضعیت استرس اکسیداتیو در مدل‌های سرطان پستان گزارش شده است. ازاین‌رو، هنوز روشن نیست که این دو مداخله تا چه اندازه می‌توانند به‌صورت مستقل یا در تعامل با یکدیگر بر شاخص‌هایی مانند IGF-1 و نشانگرهای مرتبط با وضعیت اکسیداتیو تأثیر بگذارند. بر این اساس، طراحی مطالعات تجربی کنترل‌شده برای بررسی اثر تمرین مقاومتی، مکمل رزوراترول و تعامل احتمالی آن‌ها بر محورهای رشد و استرس اکسیداتیو در مدل‌های سرطان پستان ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به شواهد موجود، روشن است که استرس اکسیداتیو و اختلال در مسیرهای رشد سلولی، از عوامل کلیدی در پیشرفت سرطان پستان و کاهش کارایی درمان‌های رایج محسوب می‌شوند (۲۰). از این‌رو، راهبردهایی که بتوانند

1. liu
2. Talib
3. Pandey
4. Ruggiero
5. Zhang

به‌طور هم‌زمان تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان را بهبود بخشیده و مسیرهای مولکولی حساس مانند IGF-1 را به‌شکلی کنترل‌شده تعدیل کنند، از اهمیت بالینی و پژوهشی بالایی برخوردارند. با این حال، صرف اتکا به مداخلات دارویی یا تغذیه‌ای به‌تنهایی، اغلب با محدودیت‌هایی از جمله عوارض جانبی یا اثربخشی محدود مواجه است (۲۱). افزون بر این، اغلب این مطالعات هر یک از این مداخلات را به‌صورت جداگانه بررسی کرده‌اند و شواهد تجربی اندکی درباره اثرات هم‌زمان تمرینات مقاومتی و ترکیبات پلی‌فنولی بر محورهای مولکولی مرتبط با رشد تومور و وضعیت اکسیداتیو در سرطان پستان وجود دارد. از این رو، بررسی هم‌زمان اثر تمرینات مقاومتی و مکمل رزوراترول بر نشانگرهای مرتبط با رشد سلولی و استرس اکسیداتیو می‌تواند به روشن‌تر شدن این ابهام پژوهشی کمک کند.

با وجود پیشرفت‌های نظری و شواهد پراکنده موجود، همچنان نیاز به پژوهش‌های تجربی کنترل‌شده‌ای احساس می‌شود که بتوانند اثرات مستقل و ترکیبی تمرینات مقاومتی و مکمل رزوراترول را بر شاخص‌های مولکولی کلیدی در سرطان پستان بررسی کنند. خلأ مهمی در ادبیات علمی محسوب می‌شود، روشن‌سازی این مسئله است که آیا این دو مداخله می‌توانند به‌صورت هم‌افزا مسیرهای مرتبط با رشد سلولی و وضعیت اکسیداتیو تومور را از طریق تعدیل شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی و تقویت ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی را در مدل‌های تجربی سرطان پستان تعدیل نمایند. از این‌رو، هدف نهایی این پژوهش مقایسه تأثیر تمرینات مقاومتی منتخب با و بدون مکمل‌یاری رزوراترول بر IGF1، MDA و TAC در موش‌های مبتلا به سرطان پستان است.

روش تحقیق

طراحی مطالعه و حیوانات: این مطالعه از نوع تجربی–آزمایشگاهی با طرح پس‌آزمون همراه با گروه شاهد می‌باشد.

تعداد ۵۰ سر موش ماده نژاد بالب/سی (BALB/c) با سن هشت تا ۱۰ هفته و میانگین وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. حیوانات به مدت یک هفته جهت سازگاری با شرایط محیطی تحت قرنطینه قرار گرفتند.

نحوه القای تومور: سرطان پستان با استفاده از سلول‌های سرطانی موشی 4T1 در گروه‌های غیرسالم القا شد. به‌طور خلاصه، سوسپانسیونی حاوی ۵×۱۰^{۶} سلول در حجم ۱۰۰ میکرولیتر محلول فسفات بافر در ناحیه پد چربی پستانی[1] تزریق گردید (۲۲). تشکیل تومور به‌صورت روزانه پایش شد و مداخلات آزمایشی پس از قابل لمس شدن توده توموری آغاز گردید.

گروه‌بندی حیوانات: موش‌ها به‌صورت تصادفی در پنج گروه (n=۱۰) شامل ۱- گروه شاهد سرطانی[2] (CC)، ۲- گروه تمرین مقاومتی[3] (RT)، ۳- گروه مکمل رزوراترول[4] (RSV)، ۴-گروه ترکیبی تمرین مقاومتی به همراه مکمل رزوراترول[5] (RT+RSV) و ۵- گروه شاهد بدون القای سرطان (HC) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین مقاومتی: پروتکل تمرین مقاومتی بر اساس روش استاندارد بالا رفتن از نردبان با بار متصل به دم اجرا شد؛ به‌طوری‌که پس از یک هفته، شدت تمرین با آزمون حداکثر ظرفیت حمل بار[6] (MCL) تعیین و برنامه تمرینی به‌مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته انجام گردید، به‌نحوی که هر جلسه شامل چهار تا هشت نوبت صعود از نردبان (ارتفاع حدود ۱/۱ متر، شیب ۸۰ درجه) بود و بار تمرینی به‌صورت پیشرونده از حدود ۵۰ درصد MCL در هفته‌های ابتدایی تا حدود ۱۰۰ درصد MCL در هفته‌های پایانی افزایش یافت؛ همچنین استراحت بین هر نوبت صعود ۱ دقیقه در محفظه بالای نردبان در نظر گرفته شد و آزمون MCL برای تنظیم شدت، به‌صورت دوره‌ای تکرار گردید (۲۳، ۲۴).

تجویز مکمل رزوراترول: رزوراترول به‌صورت گاواژ خوراکی با دوز ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز و به‌مدت هشت هفته به گروه‌های دریافت‌کننده مکمل تجویز شد. زمان تجویز در طول دوره ثابت نگه داشته شد تا اثرات ناشی از تغییرات ریتم شبانه‌روزی کنترل شود. دوز مورد استفاده بر اساس مطالعات معتبر پیشین در مدل‌های حیوانی انتخاب گردید (۲۵).

1. mammary fat pad
2. Cancer Control
3. Resistance Training
4. Resveratrol Supplementation
5. Resistance Training + Resveratrol Supplementation

نمونه‌برداری بافتی: در پایان دوره مداخله، حیوانات تحت بیهوشی با استفاده از کتامین و زایلازین قرار گرفته و سپس قربانی شدند. بافت توموری به‌سرعت استخراج، با محلول سرد شستشو داده شد و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد برای انجام آزمایش‌های بعدی نگهداری گردید.

سنجش بیان ژن: RNA کل از بافت توموری با استفاده از کیت استاندارد استخراج شد. پس از بررسی کیفیت RNA، فرآیند سنتز DNA مکمل انجام گرفت. بیان ژن‌های هدف شامل IGF-1 و گیرنده آن با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی و با پرایمرهای اختصاصی اندازه‌گیری شد. بیان نسبی ژن‌ها با روش $\Delta\Delta Ct$ و نسبت به ژن مرجع محاسبه گردید.

ارزیابی شاخص‌های استرس اکسیداتیو: میزان MDA و TAC در هموژن بافت توموری با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی استاندارد اندازه‌گیری شد. به‌منظور تکمیل ارزیابی وضعیت آنتی‌اکسیدانی بافت، برخی شاخص‌های آنزیمی مرتبط نیز با استفاده از کیت‌های تجاری سنجش گردید. میزان جذب نوری نمونه‌ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر یا میکروپلیت‌ریدر ثبت شد.

میزان MDA و TAC در هموژن بافت توموری با استفاده از روش‌های رنگ‌سنجی استاندارد اندازه‌گیری شد. همچنین فعالیت با استفاده از کیت‌های تجاری سنجش گردید. میزان جذب نوری نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر یا میکروپلیت ریدر ثبت شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای ژن IGF-1 در واکنش Real-Time PCR

نام ژن	توالی (5′→3′) Forward Primer	توالی معکوس (5′→3′) Reverse Primer
IGF-1	TCGCATCTCTTCTATCTGGCCCTGT	GCAGTACATCTCCAGCCTCCTCAGA

روش‌های تحلیل آماری: داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شد و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۷) انجام گرفت. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک[1] و همگنی واریانس‌ها[2] با آزمون لوین[3] بررسی شد. برای مقایسه اثر مداخلات بین گروه‌های سرطانی، تحلیل آماری با استفاده از تحلیل واریانس دوطرفه[4] جهت بررسی اثر اصلی تمرین مقاومتی، اثر اصلی رزوراترول و نیز اثر تعاملی (تمرین × رزوراترول) بر متغیرهای وابسته شامل بیان فاکتورهای رشد IGF-1 و ذخایر آنتی‌اکسیدانی MDA و TAC انجام شد. همچنین جهت مقایسه کلی بین پنج گروه پژوهش (CC، RT، RSV، RT+RSV و HC)، از تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده گردید و در صورت معنی‌داری نتایج، آزمون تعقیبی توکی به‌منظور تعیین محل تفاوت‌های بین‌گروهی اجرا شد. سطح معنی‌داری آماری در تمامی تحلیل‌ها $p<0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر بیان ژن IGF-1 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو شامل MDA و TAC در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت قابل توجهی داشتند. داده‌های توصیفی در جدول دو ارائه شده است.

در مقایسه با گروه HC، گروه CC مقادیر بالاتری از IGF-1

جدول ۲. آمار توصیفی بیان ژن IGF-1 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو (MDA و TAC) در پنج گروه پژوهش

گروه ها	IGF-1 (Fold change) میانگین±انحراف معیار	IGF-1 (log2FC) میانگین±انحراف معیار	MDA میانگین±انحراف معیار	TAC میانگین±انحراف معیار
HC	۱/۰۰±۰/۳	۰/۳۰±۰/۱۴	۲/۵±۰/۴۰	۱/۲۰±۰/۰۸
CC	۱/۵۰±۰/۱۵	۰/۵۸±۰/۱۴	۴/۶۰±۰/۷	۰/۸۰±۰/۰۷
RT	۱/۳۰±۰/۱۲	۰/۳۸±۰/۱۳	۳/۷±۰/۶	۱/۰۵±۰/۰۹
RSV	۱/۲۰±۰/۱	۰/۲۶±۰/۱۲	۳/۴±۰/۸	۱/۱۰±۰/۱
RT+RSV	۱/۰۵±۰/۰۸	۰/۱۱±۰/۰۷	۲/۹±۰/۵	۱/۱۸±۰/۰۹

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی ۱؛ MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام.

1. Shapiro–Wilk
2. Variances
3. Levine Test
4. Two-way ANOVA

و MDA و مقادیر پایین‌تری از TAC نشان داد. مقادیر این متغیرها در گروه‌های مداخله‌ای (RT، RSV و RT+RSV) نسبت به گروه CC تغییر یافت. بر اساس نتایج ارائه‌شده در جدول ۲، گروه‌های RT و RSV نسبت به گروه CC کاهش در IGF-1 و MDA و افزایش در TAC نشان دادند. این تغییرات در گروه RT+RSV نسبت به سایر گروه‌های مداخله‌ای بیشتر بود.

نتایج تحلیل واریانس دوعاملی در جدول سه ارائه شده است.

بر اساس این نتایج، اثر اصلی تمرین و اثر اصلی رزوراترول بر هر سه متغیر مورد بررسی معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱). اثر تعاملی تمرین و رزوراترول تنها برای TAC معنی‌دار گزارش شد (p<۰/۰۰۱)، در حالی‌که برای IGF- 1 (p=۰/۱۴) و MDA (p=۰/۰۷) معنی‌دار نبود.

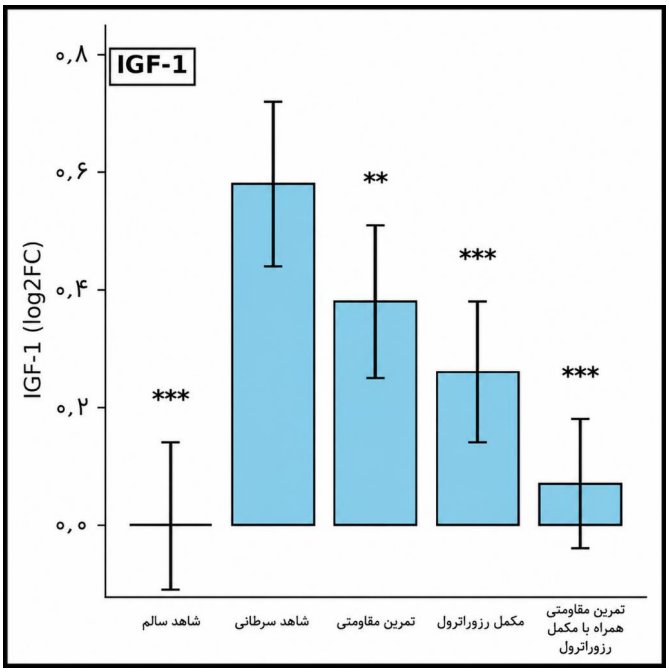
نتایج مربوط به بیان ژن IGF-1 به‌صورت log2FC در شکل یک ارائه شده است. مطابق این شکل، گروه CC بیشترین مقدار IGF-1 را نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد، در حالی که در گروه RT+RSV کمترین مقدار مشاهده شد.

نتایج مربوط به تغییرات MDA و TAC در شکل دو ارائه شده است. بر اساس این شکل، گروه CC بالاترین مقدار MDA و پایین‌ترین مقدار TAC را نشان داد، در حالی که در گروه RT+RSV مقادیر این دو شاخص به مقادیر گروه HC نزدیک‌تر بود.

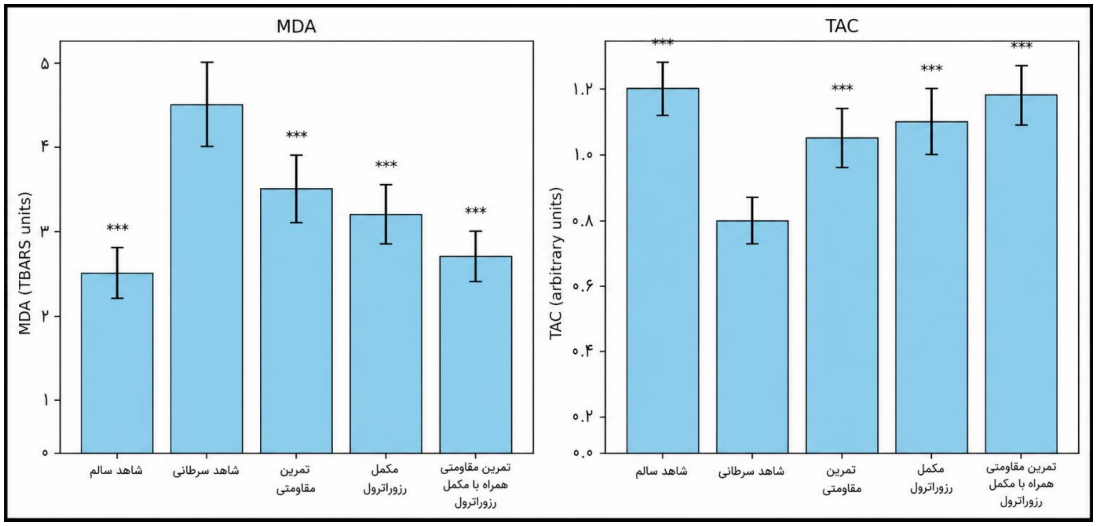
جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس دوعاملی (اثر تمرین × رزوراترول) بر متغیرهای وابسته در گروه‌های سرطانی

متغیرهای وابسته	اثر اصلی تمرین ورزشی (F)	p	اثر اصلی رزوراترول(F)	p	اثر تعاملی تمرین ورزشی×رزوراترول (F)	p
IGF-1 (log2FC)	۳۴/۶۱	<۰/۰۰۱	۷۰/۱۶	<۰/۰۰۱	۲/۲۰	۰/۱۴
MDA	۳۷/۹۲	<۰/۰۰۱	۶۸/۹۲	<۰/۰۰۱	۳/۲۸	/۰۷۸
TAC	۲۵/۴۱	<۰/۰۰۱	۵۹/۶۳	<۰/۰۰۱	۱۹/۲۰	<۰/۰۰۱

داده‌ها مربوط به تحلیل واریانس دوعاملی (Two-way ANOVA) با عوامل تمرین و رزوراترول در چهار گروه سرطانی (CC، RT، RSV و RT+RSV) هستند. مقادیر به‌صورت F-value و سطح معنی‌داری (p-value) گزارش شده‌اند. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی ۱؛ MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام. سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.



شکل ۱. مقایسه بیان ژن IGF-1 در پنج گروه پژوهش (Bar plot, Mean±SD). داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی-۱.
***** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح p<۰/۰۰۱ و ** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱ نسبت به گروه شاهد سرطانی (CC) می‌باشد.**



شکل ۲. تغییرات شاخص‌های استرس اکسیداتیو (MDA و TAC) در پنج گروه پژوهش. HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول.

***** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح p<۰/۰۰۱ و ** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح p<۰/۰۱، نسبت به گروه شاهد سرطانی (CC) می‌باشد.**

تغییرات نسبی گروه‌های مداخله‌ای نسبت به گروه شاهد سرطانی در جدول چهار گزارش شده است.

بر اساس این جدول، بیشترین میزان تغییر در گروه RT+RSV مشاهده شد، به‌طوری که در این گروه کاهش MDA حدود ۴۰ درصد و افزایش TAC حدود ۴۷/۵ درصد نسبت به گروه CC گزارش گردید. خلاصه الگوی تغییرات بین گروه‌ها در جدول پنج ارائه شده است.

مطابق این جدول، گروه CC نسبت به HC دارای تغییرات نامطلوب در هر سه شاخص بود، در حالی که گروه‌های مداخله‌ای نسبت به CC تغییرات بهتری در شاخص‌های مورد

جدول ۴. تحلیل اندازه اثر مداخلات بر اساس محاسبه درصد تغییرات نسبی شاخص‌های پژوهش نسبت به گروه شاهد سرطانی

گروه (در مقایسه با CC)	IGF-1 (Fold change)	تغییر درصدی IGF-1	MDA	تغییر درصدی MDA	TAC	تغییر درصدی TAC
RT	۱/۳۰	٪۱۳/۳↓	۳/۵۰	٪۲۲/۲↓	۱/۰۵	٪۳۱/۳↑
RSV	۱/۲۰	٪۲۰/۰↓	۳/۲۰	٪۲۸/۹↓	۱/۱۰	٪۳۷/۵↑
RT+RSV	/۰۵	٪۳۰/۰↓	۲/۷۰	٪۴۰/۰↓	۱/۱۸	٪۴۷/۵↑

تغییرات درصدی بر اساس مقایسه با گروه شاهد سرطانی (CC) محاسبه شده‌اند. مقادیر مثبت (↑) نشان‌دهنده افزایش و مقادیر منفی (↓) نشان‌دهنده کاهش نسبت به گروه CC هستند. CC: پژوهش؛ HC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی-۱؛ MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام.

جدول ۵. خلاصه الگوی تغییرات بین‌گروهی شاخص‌های اصلی بر اساس نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey)

مقایسه های کلیدی	IGF-1 (log2FC)	MDA	TAC
CC در مقایسه با HC	افزایش	افزایش	کاهش
RT در مقایسه با CC	کاهش	کاهش	افزایش
RSV در مقایسه با CC	کاهش	کاهش	افزایش
RT+RSV در مقایسه با CC	کاهش بیشتر	کاهش بیشتر	افزایش بیشتر
RT+RSV در مقایسه با RT	کمتر	کمتر	بیشتر
RT+RSV در مقایسه با RSV	کمتر	کمتر	بیشتر

این جدول خلاصه‌ای از جهت تغییرات بین‌گروهی در شاخص‌های مورد بررسی را نشان می‌دهد. افزایش یا کاهش بیانگر جهت تغییر هر متغیر در مقایسه‌های مشخص‌شده است. CC: پژوهشHC: گروه شاهد سالم؛ CC: گروه شاهد سرطانی؛ RT: تمرین مقاومتی؛ RSV: رزوراترول؛ RT+RSV: تمرین مقاومتی همراه با رزوراترول؛ IGF-1: عامل رشد شبه‌انسولینی-۱؛ MDA: مالون‌دی‌آلدئید؛ TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام.

بررسی نشان دادند. همچنین گروه RT+RSV در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشترین تغییرات را نشان داد.

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القای سرطان پستان با برهم‌زدن همزمان محورهای رشد و وضعیت ردوکس همراه بوده است؛ به‌گونه‌ای که در گروه شاهد سرطانی، افزایش بیان IGF-1 هم‌راستا با تشدید پراکسیداسیون لیپیدی (افزایش MDA) و افت ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی (کاهش TAC) مشاهده شد. در مقابل، هر یک از دو مداخله تمرین مقاومتی و رزوراترول توانستند این الگوی نامطلوب را در جهت تعدیل بازگردانند؛ به‌طوری که کاهش IGF-1 همراه با کاهش فشار اکسیداتیو و بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی رخ داد. نکته مهم این است که مداخله ترکیبی (RT+RSV) نسبت به مداخلات منفرد، روند بهبود بهتری ایجاد کرد و مقادیر سه شاخص را به وضعیت نزدیک‌تر به گروه سالم سوق داد، به‌ویژه در شاخص TAC که الگوی بهبود آن با وجود اثرات مستقل هر مداخله، نشان‌دهنده برتری عملکرد ترکیب دو محرک در ارتقای دفاع آنتی‌اکسیدانی و ترمیم عدم تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان در بستر سرطان پستان است.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان IGF-1 در گروه شاهد سرطانی (CC) نسبت به شاهد سالم افزایش یافت، اما در گروه‌های مداخله‌ای RT و RSV این کاهش معنی‌دار شد و در گروه ترکیبی (RT+RSV) مقدار IGF-1 به سطح نزدیک‌تری به گروه سالم رسید. این الگو از نظر آماری نیز تأیید شد؛ به‌طوری‌که اثرتمرین مقاومتی و اثر رزوراترول بر IGF-1 معنی‌دار بود، اما اثر تعاملی تمرین همرا با مکمل رزوراترول معنی‌دار نشد؛ این نتیجه نشان می‌دهد که هر یک از این مداخلات به‌طور مستقل موجب کاهش معنی‌دار IGF1 شده‌اند و ترکیب آن‌ها تغییر فراتر از مجموع اثرات مستقل ایجاد نکرده است. این نتیجه با مبانی نظری مطرح‌شده در پژوهش مروری میشو[1] و دیگران (۲۰۲۵) همسو است که تأکید می‌کنند تمرین ورزشی می‌تواند از طریق تعدیل مسیرهای رشد، التهاب و محیط تومور، سیگنال‌دهی مرتبط با فاکتورهای رشد را تنظیم کند (۱۴)؛ می‌تواند نشان‌دهنده فعال‌شدن مسیرهای مرتبط با رشد و بقای سلولی در بافت توموری باشد، در حالی‌که تمرین مقاومتی موجب تعدیل این تغییرات و نزدیک‌تر شدن آن به سطوح فیزیولوژیک شد. این یافته‌ها همچنین با نتایج مطالعه تجربی لی و دیگران (۲۰۱۱) همخوانی دارد که نشان دادند رزوراترول با مهار مسیرهای وابسته به عامل رشد اپیدرمال، از پیشرفت و مهاجرت سلول‌های سرطان پستان جلوگیری می‌کند (۱۱). افزون بر این، کیم و دیگران (۲۰۱۸) نیز گزارش کردند که رزوراترول از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی و تقویت پاسخ آنتی‌اکسیدانی سلولی، می‌تواند در مهار فرایندهای مرتبط با رشد تومور نقش داشته باشد (۷). از سوی دیگر، نقش رزوراترول در کاهش IGF1 با گزارش‌های صمدی و دیگران (۲۰۲۵) همخوانی دارد که نشان دادند رزوراترول می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو و تأثیر بر فاکتورهای تنظیم‌کننده رشد، در تعدیل مسیرهای وابسته به رشد سلولی نقش داشته باشد (۲۶). از نظر مکانیسمی، رزوراترول با فعال‌سازی مسیرهای تنظیم‌کننده تعادل ردوکس و مهار برخی مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با تکثیر سلولی، می‌تواند بیان فاکتورهای رشد از جمله IGF1 را کاهش داده و در نتیجه سیگنال‌های محرک رشد سلولی را محدود کند. همچنین ژو[2] و دیگران (۲۰۲۲) در فراتحلیل خود گزارش کردند که مداخلات ورزشی می‌توانند سیستم IGF را در زمینه سرطان تحت تأثیر قرار دهند (۲۷). این اثر احتمالاً از طریق سازگاری‌های متابولیکی و هورمونی ناشی از تمرین، از جمله بهبود حساسیت به انسولین، کاهش التهاب سیستمیک و تغییر در تنظیم فاکتورهای رشد رخ می‌دهد که در نهایت می‌تواند بر بیان و فعالیت مسیر IGF اثرگذار باشد. بنابراین، کاهش IGF1 مشاهده‌شده در پژوهش حاضر را می‌توان حاصل اثرات تنظیمی تمرین مقاومتی و رزوراترول بر مسیرهای مرتبط با رشد سلولی و تعادل اکسیداتیو دانست. این موضوع می‌تواند توضیح دهد چرا در برخی مطالعات اثرات تمرینات ورزشی بر IGF-1 قوی‌تر یا ضعیف‌تر گزارش شده است. در نهایت، معنی‌دار نشدن اثر تعاملی در IGF-1 می‌تواند با توجه به پژوهش‌های قبلی این‌گونه تبیین شود که هم‌افزایی تمرینات ورزشی و پلی‌فنول‌ها وابسته به «مسیر زیستی هدف» است (۲۸). در پژوهش حاضر، به‌نظر می‌رسد IGF-1 بیشتر تحت تأثیر اثر مستقل هر مداخله قرار گرفته، در حالی که هم‌افزایی

1. Michou
2. Zhou

ممکن است در مسیرهای دیگر (به‌ویژه محورهای آنتی‌اکسیدانی) پررنگ‌تر ظاهر شود.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که در گروه شاهد سرطانی (CC)، MDA به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی افزایش و TAC کاهش یافت؛ الگویی که بیانگر تشدید استرس اکسیداتیو در شرایط توموری است. از نظر زیستی، رشد تومور با افزایش تولید ROS، اختلال در عملکرد میتوکندری و تضعیف سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه است که می‌تواند به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه افزایش سطح MDA منجر شود. هم‌زمان، مصرف بیش از حد آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد برای خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد موجب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام می‌شود. این الگو با نتایج مطالعات پیشین همخوان است؛ به‌گونه‌ای که دونگ و دیگران (۲۰۲۵) استرس اکسیداتیو را یکی از محورهای اصلی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان معرفی کرده و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی را از پیامدهای مهم آن دانسته‌اند (۴). همچنین دوبی و دیگران (۲۰۲۵) گزارش کردند که افزایش MDA همراه با کاهش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی، از جمله افت شاخص‌های مرتبط با TAC، نشان‌دهنده تشدید آسیب اکسیداتیو، اختلال در همئوستاز سلولی و فعال‌شدن مسیرهای التهابی مرتبط با پیشرفت تومور در سرطان پستان است (۵). در همین راستا، کاهش سطح MDA و افزایش TAC در گروه‌های RT و RSV در پژوهش حاضر نشان می‌دهد که هر یک از این مداخلات توانسته‌اند از طریق تقویت سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد، وضعیت اکسیداتیو نامطلوب ناشی از تومور را بهبود بخشند. همچنین مشاهده بیشترین تغییرات مطلوب در گروه ترکیبی RT+RSV بیانگر آن است که هم‌زمانی این دو مداخله می‌تواند با تقویت سازوکارهای آنتی‌اکسیدانی و کاهش آسیب‌های اکسیداتیو، نقش مؤثرتری در بازگرداندن تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان در بافت توموری ایفا کند.

از نظر تحلیل آماری، اگرچه اثر اصلی تمرین مقاومتی و رزوراترول بر هر دو شاخص MDA و TAC معنی‌دار بود، اما مهم‌ترین یافته پژوهش حاضر، معنی‌دار بودن اثر تعاملی تمرین × رزوراترول برای TAC بود. این نتیجه نشان می‌دهد که ترکیب این دو مداخله توانسته است ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بیشتر از اثر مستقل هر مداخله افزایش دهد. این الگو با یافته‌های هسیو[1] و دیگران (۲۰۲۶) همسو است؛ آنان رزوراترول را به‌عنوان ترکیبی مؤثر در تنظیم وضعیت ردوکس و فعال‌سازی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی معرفی کرده‌اند (۲۹). بنابراین، همراه شدن این اثرات با سازگاری‌های فیزیولوژیک ناشی از تمرین مقاومتی می‌تواند موجب تقویت بیشتر سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شود. همچنین رزوراترول از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و تنظیم مسیرهای مولکولی مرتبط با بقا و تکثیر سلولی در چندین سازوکار ضدسرطانی نقش دارد (۱۹) و همراهی این اثرات با سازگاری‌های فیزیولوژیک ناشی از تمرین ورزشی می‌تواند موجب تقویت بیشتر سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شود. نتایج پژوهش حاضر همچنین با یافته‌های جعفری و دیگران (۲۰۲۱) همخوانی دارد که گزارش کردند تمرین ورزشی با تقویت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد و کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را افزایش داده و هم‌زمان شرایط زیستی مرتبط با پیشرفت تومور را بهبود بخشد (۲۰). بر این اساس، تعامل معنی‌دار مشاهده‌شده برای TAC احتمالاً بیانگر هم‌افزایی واقعی تمرین مقاومتی و رزوراترول در تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی است؛ در حالی‌که در مورد MDA، معنی‌دارنشدن اثر تعاملی نشان می‌دهد که کاهش این شاخص بیشتر ناشی از اثرات مستقل هر یک از مداخلات بوده است، زیرا MDA به‌عنوان یکی از محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپیدی عمدتاً بازتاب مستقیم کاهش استرس اکسیداتیو است و هر یک از مداخلات از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی خود می‌توانند به‌طور جداگانه سطح آن را کاهش دهند.

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مداخله ترکیبی RT+RSV مؤثرترین الگوی پاسخ زیستی را در میان گروه‌های مورد مطالعه ایجاد کرده است؛ به‌طوری‌که کاهش شاخص MDA و کاهش IGF-1 همراه با بیشترین افزایش TAC مشاهده شد. این برتری صرفاً حاصل جمع ساده اثرات دو مداخله نبود، بلکه الگوی نتایج حاکی از آن است که تمرین مقاومتی و رزوراترول از طریق مسیرهای متفاوت اما هم‌گرا در جهت بهبود محیط ردوکس و تعدیل شرایط زیستی تومور عمل می‌کنند.

1. Hsu

از یک‌سو، تمرین مقاومتی به‌عنوان یک محرک فیزیولوژیک سیستمیک، از طریق افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی در سطح بافتی و گردش سیستمیک، به کاهش استرس اکسیداتیو کمک می‌کند و هم‌زمان می‌تواند از طریق سازگاری‌های متابولیکی و هورمونی، محورهای رشد مانند IGF-1 را به سمت تعادل تنظیم کند (۳۰). از سوی دیگر، رزوراترول به‌عنوان یک پلی‌فنول زیستی، عمدتاً از طریق تنظیم مسیرهای مولکولی مرتبط با وضعیت ردوکس اثر می‌گذارد؛ به‌طوری‌که با فعال‌سازی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی مانند SIRT1 و Nrf2 و افزایش بیان آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسیددیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)، همراه با مهار پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش تولید ROS، نقش مهمی در بازتنظیم تعادل ردوکس ایفا می‌کند (۳۱). با وجود نتایج به‌دست‌آمده، این مطالعه دارای چند محدودیت مهم است که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرد. نخست، پژوهش در مدل حیوانی انجام شده است؛ بنابراین تعمیم مستقیم نتایج به انسان بهتر است با احتیاط انجام گردد و نیاز به مطالعات بالینی کنترل‌شده وجود دارد.

دوم، دامنه شاخص‌های بررسی‌شده محدود به IGF-1، MDA و TAC بوده است. در نتیجه، سایر مسیرهای کلیدی مانند آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، فاکتورهای التهابی و مسیرهای مرتبط با بقا یا مرگ سلولی مورد ارزیابی قرار نگرفته‌اند که این موضوع می‌تواند درک جامع‌تری از مکانیسم‌های درگیر ارائه دهد.

سوم، نبود ارزیابی مستقیم پیامدهای توموری مانند اندازه یا وزن تومور، شاخص‌های بافت‌شناسی و میزان تهاجم سلولی، امکان ارتباط دقیق‌تر بین تغییرات مولکولی و پیامدهای واقعی تومور را محدود می‌کند.

همچنین، در این مطالعه پاسخ وابسته به دوز رزوراترول، اثرات طولانی‌مدت پس از پایان مداخله و مقایسه انواع مختلف پروتکل‌های تمرین مقاومتی بررسی نشده است؛ مواردی که می‌توانند در تعیین بهینه‌ترین الگوی مداخله‌ای اهمیت داشته باشند. در مجموع، اگرچه یافته‌ها نشان‌دهنده اثرات مثبت تمرین مقاومتی و رزوراترول به‌صورت منفرد و به‌ویژه ترکیبی بر بهبود وضعیت اکسیداتیو و تعدیل برخی شاخص‌های مرتبط با سرطان پستان در مدل حیوانی هستند، اما برای نتیجه‌گیری قطعی و کاربرد بالینی، انجام مطالعات تکمیلی با طراحی جامع‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی و مکمل رزوراترول هر یک به‌طور مستقل موجب بهبود وضعیت اکسیداتیو در موش‌های مبتلا به سرطان پستان شدند؛ به‌طوری‌که با کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی (MDA)، کاهش سطح IGF1 و افزایش TAC همراه بودند. همچنین اجرای هم‌زمان این دو مداخله قوی‌ترین الگوی پاسخ زیستی را ایجاد کرد و بیشترین افزایش در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مشاهده شد که بیانگر تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در شرایط استرس اکسیداتیو است. بر این اساس، به‌کارگیری هم‌زمان تمرین مقاومتی و رزوراترول می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد مکمل برای بهبود تعادل ردوکس و مهار برخی فرایندهای مرتبط با رشد تومور مطرح شود، هرچند تأیید کاربرد آن در سطح بالینی نیازمند مطالعات بیشتر است.

از نظر سازوکاری، به‌نظر می‌رسد تمرین مقاومتی با ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیک، زمینه فعال‌سازی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی را فراهم می‌کند و رزوراترول نیز به‌عنوان یک ترکیب زیستی می‌تواند این پاسخ را تقویت کند. در نتیجه، در گروه ترکیبی، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیشتر از اثرات جداگانه هر مداخله مشاهده شده است؛ هرچند این تفسیر باید با احتیاط در نظر گرفته شود. هم‌راستایی این یافته با معنی‌دار بودن تعامل در TAC می‌تواند بیانگر یک اثر هم‌افزا در سطح تعادل ردوکس باشد؛ به‌گونه‌ای که در گروه RT+RSV، شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو به وضعیت فیزیولوژیک طبیعی‌تری نزدیک شده‌اند. از منظر کاربردی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مداخلات چندمحوری احتمالاً در مقایسه با رویکردهای مداخلات به صورت مستقل، ظرفیت بیشتری برای بهبود وضعیت زیستی دارند. با این حال، با توجه به ماهیت پیش‌بالینی پژوهش، نمی‌توان درباره برتری قطعی این رویکرد نتیجه‌گیری کرد. به‌نظر می‌رسد تمرین مقاومتی و رزوراترول در کنار هم می‌توانند مسیرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و برخی سیگنال‌های متابولیک مانند IGF-1 را تحت تأثیر قرار دهند و از این نظر، چارچوبی قابل بررسی برای مطالعات آینده در مدل‌های پیش‌بالینی و بالینی فراهم کنند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی در ارتباط با این تحقیق وجود ندارد. تمامی داده‌ها و نتایج ارائه‌شده در این مقاله بر اساس پژوهش‌های مستقل و بدون هرگونه تأثیر از سوی افراد یا سازمان‌های خارجی به دست آمده‌اند.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از تمامی افرادی که در این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Qin Y, Qian C, Li W, Wang Q, Sheng Q, Chen Z, et al. Oxidative stress: molecular mechanisms, diseases, and therapeutic targets. MedComm (2020). 2026;7(2):e70600. https://doi.org/10.1002/mco2.70600

2. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, Samal RR, Nayak PK, Raina V, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: mechanisms and implications. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2025;15(1):15-34. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.004

3. Fratta Pasini AM, Cominacini L. Effect of antioxidant therapy on oxidative stress in vivo. Antioxidants. 2022;11:448.

4. Dong R, Wang J, Guan R, Sun J, Jin P, Shen J. Role of oxidative stress in the occurrence, development, and treatment of breast cancer. Antioxidants. 2025;14(1):104. https://doi.org/10.3390/antiox14010104

5. Dubey A, Sharma B. Targeting oxidative stress biomarkers in breast cancer development and the potential protective effect of phytochemicals. Drugs and Drug Candidates. 2025;4(2):23. https://doi.org/10.3390/ddc4020023

6. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. Life Sciences. 2021;284:119942. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942

7. Kim EN, Lim JH, Kim MY, Ban TH, Jang IA, Yoon HE, et al. Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury. Aging (Albany NY). 2018;10(1):83-99. https://doi.org/10.18632/aging.101361

8. Kotsifaki A, Maroulaki S, Karalexis E, Stathaki M, Armakolas A. Decoding the role of insulin-like growth factor 1 and its isoforms in breast cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(17):9302. https://doi.org/10.3390/ijms25179302

9. Sova H, Jukkola-Vuorinen A, Puistola U, Kauppila S, Karihtala P. 8-Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer. British Journal of Cancer. 2010;102(6):1018-1023. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605565

10. He Y, Wang Q, Wu H, Dong Y, Peng Z, Guo X, Jiang N. The role of IGF1 in exercise to improve obesity-related cognitive dysfunction. Frontiers in Neuroscience. 2023;17:1229165. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1229165

11. Lee MF, Pan MH, Chiou YS, Cheng AC, Huang H. Resveratrol modulates MED28 (Magicin/EG1) expression and inhibits epidermal growth factor (EGF)-induced migration in MDAMB231 human breast cancer cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2011;59(21):11853-11861. https://doi.org/10.1021/jf202426k

12. Wang Y. The interplay of exercise and polyphenols in cancer treatment: a focus on oxidative stress and antioxidant mechanisms. Phytotherapy Research. 2024;38(7):3459-3488. https://doi.org/10.1002/ptr.8215

13. Guedes LJL, Tavares VB, Carneiro SR, Neves LMT. The effect of physical activity on markers of oxidative and antioxidant stress in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2025;25(1):74. https://doi.org/10.1186/s12885-024-13099-4

14. Michou V, Zervoudis S, Eskitzis P, Tsamos G, Vasdeki D, Vouxinou A, et al. Exercise interventions in breast cancer: molecular mechanisms, physical benefits, and practical recommendations. Medicina (Kaunas). 2025;61(7):1167. https://doi.org/10.3390/medicina61071167

15. Liu W, Hu M, Cao F, Jin S. Polyphenols and exercise in autophagy regulation: potential benefits for cancer management and healthspan. Frontiers in Nutrition. 2025;12:1618813. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1618813

16. Talib WH, Alsayed AR, Farhan F, Al Kury LT. Resveratrol and tumor microenvironment: mechanistic basis and therapeutic targets. Molecules. 2020;25(18):4282. https://doi.org/10.3390/molecules25184282

17. Pandey P, Khan F, Upadhyay TK, Seungjoon M, Park MN, Kim B. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023;161:114491. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114491

18. Ruggiero M, Motti ML, Meccariello R, Mazzeo F. Resveratrol and physical activity: a successful combination for the maintenance of health and wellbeing? Nutrients. 2025;17(5):837. https://doi.org/10.3390/nu17050837

19. Wuputra K, Ku CC, Lin YC, Tsai YC, Wu DC, Mitsui Y, et al. Therapeutic potential of resveratrol in cancer and neurodegenerative disorders: a current review. BioFactors. 2026;52(1):e70080. https://doi.org/10.1002/biof.70080

20. Jafari A, SheikholeslamiVatani D, Khosrobakhsh F, Khaledi N. Synergistic effects of exercise training and vitamin D supplementation on mitochondrial function of cardiac tissue, antioxidant capacity, and tumor growth in breast cancer bearing4T1 mice. Frontiers in Physiology. 2021;12:640237. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640237

21. Mirmiran P, Bahadoran Z, Gaeini Z. Common limitations and challenges of dietary clinical trials for translation into clinical practices. International Journal of Endocrinology and Metabolism. 2021;19(3):e108170. https://doi.org/10.5812/ijem.108170

22. Kerishchi Khiabani P, Bidaran S. Preventive effects of Allium cepa on breast cancer in BALB/c mice. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2019;19(2):137-148.

23. Padilha CS, Borges FH, Costa Mendes da Silva LE, Frajacomo FTT, Jordao AA, Duarte JA, et al. Resistance exercise attenuates skeletal muscle oxidative stress, systemic proinflammatory state, and cachexia in Walker256 tumorbearing rats. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2017;42(9):916-923. https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0436

24. Silva J, Azevedo T, Aires I, Medeiros C, Neuparth MJ, Seixas F, et al. Effects of ladderclimbing exercise on mammary cancer: data from a chemically induced rat model. Veterinary Sciences. 2025;12(4):303. https://doi.org/10.3390/vetsci12040303

25. Xiao NN. Effects of resveratrol supplementation on oxidative damage and lipid peroxidation induced by strenuous exercise in rats. Biomolecules & Therapeutics. 2015;23(4):374-378. https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.015

26. Samadi M, Daryanoosh F, Mojtahedi Z, Samsamy Pour A, Nobari H, Zarifkar A. Resistance training and resveratrol

supplementation improve cancer cachexia and tumor volume in muscle tissue of male mice bearing colon cancer CT26 cell tumors. Cell Biochemistry and Biophysics. 2024;83:619-631. https://doi.org/10.1007/s12013-024-01491-7

27. Zhou Y, Jia N, Ding M, Yuan K. Effects of exercise on inflammatory factors and IGF system in breast cancer survivors: ametaanalysis.BMCWomen'sHealth.2022;22(1):507.https://doi.org/10.1186/s12905-022-02058-5

28. Pang H, Badehnoosh B. Synergistic strength: unleashing exercise and polyphenols against breast cancer. Cancer Cell International. 2025;25(1):144. https://doi.org/10.1186/s12935-025-03767-1

29. Hsu CN, Tain YL. Resveratrol and redox regulation in cardiovascular disease across the life course: mechanistic and translational perspectives. Antioxidants. 2026;15(4):509. https://doi.org/10.3390/antiox15040509

3. Amiri E, SheikholeslamiVatani D. The role of resistance training and creatine supplementation on oxidative stress, antioxidant defense, muscle strength, and quality of life in older adults. Frontiers in Public Health. 2023;11:1062832. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1062832

31. Ren ZQ, Zheng SY, Sun Z, Luo Y, Wang YT, Yi P, et al. Resveratrol: molecular mechanisms, health benefits, and potential adverse effects. MedComm (2020). 2025;6(6):e70252. https://doi.org/10.1002/mco2.70252